

## **Studientitel:**

Intravenöse Gabe von Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®) zur präoperativen Therapie der Eisenmangel-Anämie bei Patienten vor orthopädischen Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko

Prospektiv randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie mit parallelen Gruppen

**Prüfsubstanz: Ferinject 50 mg Eisen/ml**

**Eudra-CT Nummer: 2010-024115-14**

**Register-Nummer: NCT01345968**

**Kurzbezeichnung: PRIVIRON**

## **Abschlussbericht (Zusammenfassung)**

**Final / Datum: 14.03.2014**

### **Sponsor der klinischen Prüfung:**

Universitätsklinikum Münster

### **Leiter der klinischen Prüfung**

Univ.-Prof. Dr. h.c. Dr. med. Hugo Van Aken

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum Münster

48129 Münster

Telefon-Nr.: 0251 / 8347252

Fax: 0251 / 88704

Email: hva@uni-muenster.de

### **Studienbeginn – Studienabbruch**

(29.02.2012 – 09.04.2013)

---

## 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.

**Leiter der Klinischen Prüfung  
/ Hauptprüfer**

K. AL 18.3.2014  
Name, Titel Ort, Datum

**Biometriker**

20.3.2014 J. Guf  
Name, Titel Ort, Datum

<b>Titel der Studie</b>	Intravenöse Gabe von Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®) zur präoperativen Therapie der Eisenmangel-Anämie bei Patienten vor orthopädischen Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko
<b>Art des Vorhabens</b>	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase IV
<b>Sponsor / Vertreter</b>	Universitätsklinikum Münster
<b>Leiter der klinischen Prüfung</b>	Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Hugo Van Aken Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, A1 48149 Münster Tel.: 0251 / 83-47252 Fax: 0251 / 88704
<b>Studienzentren und Hauptprüfer</b>	<b>Zentrum 1:</b> Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Münster (Hauptprüfer: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)  <b>Zentrum 2:</b> Charité Universitätsmedizin Berlin Klinik für Anästhesiologie m. Schwerpunkt op. Intensivmedizin CCM/CVK (Hauptprüfer: Univ.-Prof. Dr. Chr. von Heymann)
<b>Veröffentlichung der Studie (Reference)</b>	Nicht zutreffend
<b>Studienzeitraum</b>	29.08.2012 (first patient enrolled) – 27.02.2013 (follow-up of last patient completed) Studienabbruch: 9.4.2013
<b>Studienziele</b>	Das primäre Ziel war zu untersuchen, ob die präoperative intravenöse Gabe von Eisen-Carboxymaltose den perioperativen Transfusionsindex von Fremderythrozytenkonzentraten bei Patienten mit Eisenmangelanämie, die sich einem elektiven orthopädischen Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko unterziehen, signifikant reduziert.  In den sekundären Zielen der klinischen Prüfung sollte untersucht werden ob und in wie weit die präoperative intravenöse Gabe von Eisen-Carboxymaltose: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. die Anzahl der transfundierten Patienten (in %) vermindert</li> <li>2. die Eisenwerte beeinflusst</li> <li>3. die Werte des Immunstatus sowie NT-proBNP beeinflusst</li> <li>4. die kardiale Funktion beeinflusst (untersucht mithilfe der TTE mit besonderem Augenmerk auf systolische und diastolische Funktion)</li> <li>5. den Lebensstatus (SF-12 Kurzversion des SF-36) beeinflusst</li> <li>6. das Auftreten von postoperativen Infektionskomplikationen (Urintrakt, Respirationstrakt, Wundheilungsstörungen) nach den Kriterien der CDC beeinflusst</li> <li>7. sicher ist</li> <li>8. die Sicherheitslaborparameter beeinflusst</li> <li>9. das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen (MACE: Myokardinfarkt, Lungenödem, Kammerflimmern,</li> </ol>

	<p>primärer Herzstillstand, AV-Block III) beeinflusst</p> <p>10. das Auftreten von weiteren Komplikationen (Schlaganfall, venöse Thromboembolien) beeinflusst</p> <p>11. die Krankenhausliegedauer und die Mortalität beeinflusst</p>
<b>Primärer Zielparameter</b>	Perioperative Transfusionsmenge (vom Tag des Einschlusses bis zum 7. postop. Tag)
<b>Sekundäre Zielparameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl Patienten mit Transfusionen</li> <li>- Eisenwerte</li> <li>- Immunfunktion (CRP, Leukozyten, NT-proBNP)</li> <li>- Transthorakale Echokardiographie (TTE)</li> <li>- Quality of Life SF-12</li> <li>- Krankenhausliegedauer</li> <li>- Mortalität bis 6 Wochen postop.</li> <li>- Postoperative Infektionskomplikationen</li> <li>- Nebenwirkungen der intravenösen Eisengabe</li> <li>- Sicherheitslaborparameter</li> <li>- Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen</li> <li>- Auftreten von venösen Thromboembolien</li> <li>- Auftreten von Schlaganfall</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	Prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppel-blinde Studie mit parallelen Gruppen
<b>Prüfmedikation Behandlungsstrategie</b>	<p>/ Das Prüfprodukt war Ferinject 50 mg Eisen/ml. Die einmalig zugeführte Gesamtdosis wurde nach dem Gesamteisendefizit der Patienten individuell berechnet:</p> $\text{Dosis [mg]} = \text{KG [kg]} \times (\text{Soll-Hb [g/dl]} - \text{Ist-Hb [g/dl]}) \times 2,4 + 500 \text{ mg}$ <p>Diese Dosis erhielten die Patienten (gelöst in NaCl 0,9% (1g Eisen/50ml)) intravenös über 30 Minuten.</p> <p>Batchnummern: 992200, 127001</p>
<b>Vergleichsbedingung/ medikation</b>	<p>Das Referenzprodukt war NaCl 0,9 % und wurde auf die gleiche Weise appliziert wie das Prüfprodukt.</p> <p>Batchnummern: 12E27E1H, 14FM21 und 19FI19WA</p>
<b>Gesamtzahl Patienten</b>	<p>Gemäß Prüfplan war geplant 140 (2x 70) Patienten zu randomisieren.</p> <p>Es wurden mindestens 263 Patienten gescreent, wobei die tatsächliche Screeningzahl höher sein mag, als in den Screeninglisten angegeben.</p> <p>Insgesamt wurden lediglich 3 Patienten in den beiden Studienzentren randomisiert. Bei einem Patienten davon wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, da aufgrund einer Verschiebung des Operationsdatums, der Zeitraum zur Gabe der Prüfmedikation zu hoch war.</p>
<b>Studienpopulation</b>	<p>Protokollabweichungen hinsichtlich Ein-/Ausschlusskriterien, Dosierung bzw. unerlaubter Begleitmedikation traten nicht auf.</p> <p>Bei einem Patienten wurde das Operationsdatum verschoben, so dass die Frist von 2-6 Wochen nach Gabe der Prüfmedikation weit überschritten war, aus diesem Grund wurde die Studie bei diesem Patienten abgebrochen.</p>
<b>Einschlusskriterien</b>	<p>Für den Einschluss in die klinische Prüfung mussten alle Einschlusskriterien erfüllt sein.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Elektiver orthopädischer Eingriff mit einer postoperativen Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10%</li> <li>2. Hb <math>\geq</math> 8 g/dl und <math>&lt;</math> 13 g/dl (Männer) bzw. <math>&lt;</math> 12 g/dl (Frauen)</li> </ol>

	<p>3. Nachweis einer Eisenmangelanämie Eine Eisenmangelanämie liegt vor, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Serumferritin &lt; 100 µg/l <b>oder</b></li> <li>b. Serumferritin 100 - 300 µg/l und Transferrinsättigung &lt; 20 %</li> </ul> <p>4. Schriftliche Einwilligung des Patienten</p>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<p>Für den Einschluss in die klinische Prüfung durfte keines der Ausschlusskriterien erfüllt sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>2. Patienten mit thromboembolischen Ereignissen innerhalb der letzten 5 Jahre</li> <li>3. Schwere Erkrankungen der peripheren Gefäße, der Koronarien oder der Aa carotis</li> <li>4. Patienten, die innerhalb 30 Tagen vor Einschluss in die Studie Erythrozytenkonzentrate, Erythropoietin oder Eisen erhalten haben</li> <li>5. Allergie gegen das Studienmedikament</li> <li>6. Leberinsuffizienz (Transaminasen <math>\geq 3x</math> über dem oberen Normwert)</li> <li>7. chronische Niereninsuffizienz (GFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>8. Aktive Hepatitis B oder Hepatitis C</li> <li>9. Unkenntnis der deutschen Sprache</li> <li>10. Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>11. Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb 30 Tage vor Einschluss in diese klinische Prüfung</li> <li>12. weitergehende Beziehung zum Prüfer (z.B. Mitarbeiter, Verwandte, Kollegen) oder Sponsor</li> </ul>
<b>Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika</b>	<p>Es wurden zwei Frauen und ein Mann im Alter von 53 bis 72 Jahren in die Studie eingeschlossen.</p>
<b>Darstellung Wirksamkeit</b>	<p>Eine statistische Analyse der Wirksamkeit ist aufgrund der geringen Patientenzahl nicht möglich.</p>
<b>Darstellung der Sicherheit</b>	<p><u>Analyse der Unerwünschten Ereignisse</u> Insgesamt traten 7 unerwünschte Ereignisse auf. Dabei handelte es sich in 5 Fällen um Normbereichsabweichungen von Laborwerten. Bei einem Patienten wurde eine MRSA-Besiedelung der Nase festgestellt, ein Patient hatte postoperativ leichte Übelkeit. In keinem Fall wurde ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation vermutet.</p> <p><u>Auflistung der Todesfälle, anderen Schweren Unerwünschten Ereignisse und anderen signifikanten unerwünschten Vorfälle</u> Schwerwiegend unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.</p>
<b>Statistische Methoden:</b>	<p>Aufgrund der geringen Patientenzahl war eine statistische Auswertung nicht möglich.</p>

**ZUSAMMENFASSUNG:**

Es wurden insgesamt nur 3 Patienten in die Studie eingeschlossen (1 Kontroll- und zwei Prüfpatienten). Bei einem Patienten der Studie wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, da das Operationsdatum dieses Patienten aufgrund einer MRSA-Besiedelung verschoben wurde, so dass der Zeitraum zwischen der Gabe der Studienmedikation und der Operation zu groß war.

Bei jedem der Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. In keinem der Fälle wurde ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesehen. Schwerwiegend unerwünschte Ereignisse gab es nicht.

Aufgrund der geringen Patientenzahl ist eine Beurteilung und Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Medikation nicht möglich.