

Pharmakokinetik von Edoxaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung

Abschlussbericht

31.03.2023

Leiter der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med. Matthias Girndt

Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)

Sponsor:

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
vertreten durch den Kanzler, endvertreten durch den Dekan der Medizinischen
Fakultät

Magdeburger Str. 8, 06121 Halle (Saale)

Inhalt

1	Fragestellung	3
2	Studiendesign	5
3	Prüfplan-Synopse	7
4	Voraussetzungen zur Studiendurchführung.....	11
5	Rekrutierung von Studienzentren	13
6	Hindernisse gegen Patientenrekrutierung.....	14
7	Zwischenzeitlich publizierte Studien	15
8	Ergebnisse der pharmakokinetischen Messung.....	17
9	Safety Events.....	18
10	Mittelverwendung	19
11	Abschließende Maßnahmen zum Studienende.....	20
12	References	21

1 FRAGESTELLUNG

Im Jahr 2015 wurde Edoxaban als viertes direktes orales Antikoagulans (DOAK) zur Therapie in Deutschland zugelassen. Damit erweiterte sich das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern deutlich. Vorhofflimmern ist eine häufige Komplikation von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in allen CKD-Stadien [1]. Bis zum CKD Stadium G3 ist relativ klar nachgewiesen, dass eine Antikoagulationstherapie das Risiko von thromboembolischen Schlaganfällen deutlich reduzieren kann. Bei CKD G4 und G5 ist die Situation weniger klar, hier konkurriert die Reduktion der ischämischen Ereignisse mit einer deutlichen Steigerung von Blutungskomplikationen [2].

Die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) [3] empfehlen den Einsatz einer oralen Antikoagulationstherapie bei Männern mit Vorhofflimmern ab einem CHA2DS2-Vasc Risikoscore über 1 und bei Frauen über 2. Dabei wird eine klare Klasse 1A Empfehlung gegeben, DOAK gegenüber Vitamin K Antagonisten zu bevorzugen.

Die verfügbaren DOAK unterscheiden sich in Ihrer Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich. Während Dabigatran unterhalb einer Kreatininclearance von 30 ml/min nicht mehr eingesetzt werden sollte, können Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban bis zu einer Kreatininclearance von 15 ml/min verwendet werden. Für diese Substanzen gibt es unterschiedliche Regeln zur Dosisanpassung an die Nierenfunktion. Dabei haben jedoch alle großen klinischen Studien zum Einsatz von DOAK bei Vorhofflimmern die Patienten mit einer Kreatininclearance unter 25 ml/min ausgeschlossen.

Die Dosierungsempfehlungen für Edoxaban bei Niereninsuffizienz im Stadium CKD G4 (Kreatininclearance <30 ml/min) entstammten der pharmakokinetischen Modellierung der Substanz und waren experimentell zum Zeitpunkt der Planung dieses Projektes nicht umfangreich klinisch verifiziert worden. Laut Fachinformation soll bei Kreatininclearance > 50 ml/min eine einmal tägliche Dosierung von 60 mg erfolgen, bei einer Kreatininclearance unter 50 ml/min aber über 15 ml/min eine einmal tägliche Dosierung von 30 mg.

Da das Risiko-Nutzen-Verhältnis der oralen Antikoagulation bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz sehr eng ist, spielt eine optimale Dosierung in diesem Bereich eine besonders große Rolle. Fragestellung der Studie war daher, ob die bei CKD G4

empfohlene Dosis von 30 mg 1 x täglich äquivalent zu einer Dosis von 60 mg täglich bei normaler oder nur mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist. Als Äquivalenz wurden dabei vergleichbare Wirkspiegel der Muttersubstanz im Plasma sowie des Edoxaban-Metaboliten M4 verstanden.

2 STUDIENDESIGN

Um die Angemessenheit der Edoxaban-Dosierung bei CKD G4 für eine mögliche künftige Wirksamkeitsstudie zu bestätigen, wurde eine prospektive Studie initiiert, in der die Pharmakokinetik von Edoxaban in reduzierter Dosis bei 24 Patienten mit Kreatininclearance von 15 – 29 ml/min mit der Pharmakokinetik von Edoxaban in reduzierter Dosis bei 24 Patienten mit Kreatininclearance 30 – 50 ml/min und zur Pharmakokinetik von Edoxaban in Standarddosis bei 24 Patienten mit intakter Nierenfunktion, definiert durch eine Kreatininclearance > 50 ml/min verglichen werden sollte. Bei allen Patienten sollte die Indikation zur oralen Antikoagulation aufgrund von Vorhofflimmern mit einem entsprechenden CHA₂DS₂-VASc-Risiko-Score bestehen.

Zu diesem Zweck sollten 72 Patienten mit Vorhofflimmern ohne vorherige Antikoagulation in eine dreiarmlige prospektive Studie aufgenommen: 24 Patienten mit CKD G4 (Gruppe 1), 24 Patienten mit CKD G3b (Gruppe 2) und 24 Patienten mit Kreatininclearance > 50 ml/min (Gruppe 3). Patienten in Gruppe 1 und 2 sollten einmal täglich 30 mg Edoxaban erhalten, Patienten in Gruppe 3 einmal täglich 60 mg Edoxaban. Als Eingangskriterium für alle Patienten musste ein CHA₂DS₂-VASc-Risiko-Score für ischämischen Schlaganfall von 2 Punkten oder höher bei Männern oder 3 Punkten oder höher bei Frauen bestehen und keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation vorliegen, diese definiert durch ein unverträglich hohes Blutungsrisiko.

Die Berechnung der Kreatininclearance für den Studieneinschluss sollte auf Basis der Cockcroft-Gault-Formel [4] erfolgen, da diese Methode in den zulassungsrelevanten Studien verwendet wurde und in der Gebrauchsanweisung von Edoxaban empfohlen wird. Parallel sollte die CKD-EPI-Krea-Formel [5] für die zusätzliche Berechnung des CKD-Stadiums verwendet werden, um Unterschiede in der Klassifizierung aufzuzeigen. Hintergrund dieses Ansatzes war, dass die Verwendung der CKD-EPI-Formel die von KDIGO empfohlene Methode [6] zur Schätzung der Nierenfunktion ist.

In der Studie sollten alle Patienten Edoxaban einmal täglich für insgesamt zwei Wochen erhalten. Blutproben für pharmakokinetische Analysen waren vor und 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 Stunden nach der Verabreichung bei allen Probanden an

Tag 1 und Tag 7 vorgesehen, ergänzt um eine einzelne Probe (Talspiegel) vor der Verabreichung am Tag 14. Urinproben wurden vor der Verabreichung und in den Intervallen von 0 bis 12 und 12 bis 24 Stunden nach der Verabreichung gesammelt. Die Edoxaban-Plasmaspiegel wurden durch einen spezifischen Test bestimmt, um pharmakokinetische Parameter zu kalkulieren. Für pharmakodynamische Analysen waren Analysen verschiedener Gerinnungsparameter vorgesehen.

Das Hauptziel der Studie bestand darin, die Äquivalenz der Edoxaban-Exposition in den verschiedenen Studiengruppen aufzuzeigen. Daher wurde die Stichprobengröße basierend auf Empfehlungen für Bioäquivalenzstudien ausgewählt, wobei für eine Studie mit gesunden Probanden unter Verwendung eines Cross-Over-Designs ein Minimum von 12 Probanden empfohlen wird.

3 PRÜFPLAN-SYNOPSE

Titel der klinischen Prüfung:	Pharmakokinetik von Edoxaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung
Kurzbezeichnung	EdoxCKD
Indikation:	Vorhofflimmern bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung
Primäres Ziel:	Beschreibung der Pharmakokinetik (PK) von Edoxaban mit reduzierter Dosis (30 mg einmal täglich) bei CKD-Patienten mit Cockcroft-Gault CreaCl 15 - 29 ml/min und CKD-Patienten mit Cockcroft-Gault CreaCl 30 - 49 ml/min (experimentelle Gruppen) jeweils im Vergleich zu normaler Dosis (60 mg einmal täglich) bei Patienten mit Cockcroft-Gault CreaCl \geq 50 ml/min (Kontrollgruppe)
Sekundäre Ziele:	Sicherheit (AE, SAE)
Studiendesign:	Multizentrische, prospektive, offene, dreiarmlige, explorative, pharmakokinetische Parallelgruppen-Studie mit Einteilung nach Nierenfunktion zum Vergleich der beiden experimentellen Gruppen jeweils mit der Kontrollgruppe
Studienpopulation:	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none">• Männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 - 89 Jahren• Nicht-valvuläres Vorhofflimmern• Indikation zur Einleitung einer oralen Antikoagulationstherapie• Cockcroft-Gault CreaCl 15 ml/min oder höher

- CHA₂DS₂-VASc risk score ≥ 2 bei Männern oder ≥ 3 bei Frauen
- Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen als der bloßen Teilnahme an dieser Studie
- Körpergewicht von ≥ 60 kg bis ≤ 125 kg beim Screening
- Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung
- Bei gebärfähigen Frauen: Einverständnis zur Anwendung einer hocheffektiven Empfängnisverhütung

-

Ausschlusskriterien:

- Cockcroft-Gault CreaCl < 15 ml/min, instabile Nierenfunktion oder Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie
- Vorhandensein eines funktionellen Nierentransplantats
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe
- Klinisch relevante, aktive Blutung
- Lebererkrankung mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko
- Leberzirrhose Child-Pugh Stadium C
- Läsion oder Zustand, der den Patienten einem erheblichen Risiko für schwere Blutungen aussetzen kann, einschließlich aber nicht beschränkt auf:
 - Akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen,

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, ○ Kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, ○ Kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, ○ Kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, ○ Bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, Gefäßaneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale Gefäßanomalien <ul style="list-style-type: none"> ● Unkontrollierte, schwere arterielle Hypertonie ● Aktuelle Nutzung (bis zu 7 Tage vor dem Screening) von NOAC ● Gleichzeitige systemische Anwendung von Heparin oder seinen Derivaten (UFH, niedermolekulare Heparine, Fondaparinux usw.), außer unter besonderen Umständen bei Umstellung auf orale Antikoagulantientherapie oder wenn UFH in Dosen verabreicht wird, die zur Aufrechterhaltung eines offenen zentralvenösen oder arteriellen Katheters erforderlich sind ● Schwangerschaft und Stillen ● Co-Behandlung mit P-Glycoprotein-Inhibitoren innerhalb der letzten 14 Tage oder 10 Halbwertszeiten (je nachdem was länger ist) (Anhang A), außer bei topischer Anwendung. ● Unfähigkeit, die Studienprozedere zu verstehen und eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen ● Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie
--	---

Patientenzahl:	Insgesamt 72 Patienten, eingeteilt in 3 Studienarme mit je 24 Patienten nach Nierenfunktion / Cockcroft-Gault CreaCl
Therapie:	Patienten erhalten 13 Tage lang einmal täglich eine für eingeschränkte (CreaCl 15 - 49 ml/min) oder normale Nierenfunktion (CreaCl \geq 50ml/min) adaptierte Dosis Edoxaban.
Primärer Endpunkt:	Edoxaban AUC _{0-T} an Tag 6
Sekundäre Endpunkte:	Pharmakokinetische Parameter von Edoxaban und den aktiven M4-Metaboliten an Tag 1, 6 und 14 Adverse Events
Biometrie:	Eine formale Fallzahlschätzung wurde nicht durchgeführt, da es sich um eine explorative klinische Prüfung handelt und für die experimentellen Gruppen keine ausreichenden Vorinformationen zum primären Endpunkt bekannt sind. Das Hauptziel ist die prospektive Analyse der Äquivalenz der Edoxaban-Exposition in den experimentellen Studienarmen im Vergleich zur Kontrollgruppe. So wurde der Stichprobenumfang auf der Grundlage von Empfehlungen für Bioäquivalenzstudien ausgewählt, mit einer Zurechnung aufgrund der in diesem Rahmen wahrscheinlich hohen Variabilität der PK-Daten. Für die Analyse werden entsprechend der EMA Empfehlung 90% Konfidenzintervalle jeweils für die Quotienten der geometrischen Mittel der experimentellen Gruppen und der Kontrollgruppe berechnet. Die Ergebnisse sollen als Grundlage für die Planung einer konfirmatorischen klinischen Prüfung dienen.

4 VORAUSSETZUNGEN ZUR STUDIENDURCHFÜHRUNG

Die klinische Prüfung war als multizentrische, prospektive, offene, dreiarmlige, pharmakokinetische, explorative Parallelgruppen-Studie geplant. Es sollten insgesamt 72 Patienten eingeschlossen werden, mit jeweils 24 Patienten pro Studienarm. Drop-outs vor Abschluss des zweiten 24h-PK-Studientages waren zu ersetzen.

Die klinische Prüfung war multizentrisch in 3 Prüfstellen in Deutschland vorgesehen. Voraussetzung für die Teilnahme an der klinischen Prüfung war, dass die Einrichtung die stationäre Akutbehandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern durchführte oder alternativ in der Lage war, bei diesen Patienten eine 24h-Pharmakokinetik zu erheben.

Die stationäre Behandlung der Patienten musste aus anderen Gründen als der bloßen Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erforderlich sein. Die Länge des stationären Aufenthalts durfte sich durch die Teilnahme nicht verlängern. Die Krankenhauskosten für die Patienten wurden von Seiten dieser Studie nicht übernommen. Es war vorgesehen, die Patienten am Tag 14 zu einer zusätzlichen Studienvsiste ambulant im Studienzentrum zu untersuchen.

Zum Zeitpunkt der Studienplanung betrieb die Klinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Halle (Saale) gemeinsam mit der Klinik für Innere Medizin III eine kardiorenale Behandlungsstation mit 30 Betten. Auf dieser Station wurden Patienten mit kardiologischen und nephrologischen Krankheitsbildern aufgenommen, von einem gemeinsamen Pflorgeteam betreut und nach Bedarf von Fachärzten der beiden internistischen Disziplinen behandelt.

Eine feasibility Evaluation im Vorfeld der Studie hatte ergeben, dass auf der Station pro Quartal im Durchschnitt 80 Patienten mit der ICD Diagnose I48.x (Vorhofflimmern) behandelt wurden. Davon wiesen pro Quartal 20 eine Nebendiagnose N18.3/N18.4 (CKD 3 oder 4) auf. Die feasibility Evaluation konnte nicht unterscheiden, ob das Vorhofflimmern neu aufgetreten oder bei der stationären Behandlung bereits vorbestehend war.

Zur Durchführung der Studie wurden Kooperationsvereinbarungen mit der Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmaepidemiologie des Universitätsklinikums Heidelberg (Leiter Prof. W.E. Haefeli, verantwortlicher Wissenschaftler Prof. D. Czock)

sowie dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien an der Universitätsmedizin Halle (Saale) (KKSH) geschlossen. Die Abteilung klinische Pharmakologie übernahm neben wissenschaftlicher Beratung zum Studienprojekt auch die Messung von Plasmakonzentrationen des Edoxaban im Rahmen der Pharmakokinetik-Messungen sowie gerinnungsphysiologische Untersuchungen. Das KKSH übernahm die Erstellung von CRF und Studiendatenbank sowie koordinierende Funktionen. Die Klinik für Innere Medizin II der Universitätsmedizin Halle (Saale) war Studienzentrum.

5 REKRUTIERUNG VON STUDIENZENTREN

Das zustimmende Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität wurde im August 2020 erteilt. Zu diesem Zeitpunkt hatten bereits eine Reihe von Gesprächen mit potentiellen Studienzentren stattgefunden. Es war vorgesehen, die Studie neben dem Studienzentrum an der Universitätsmedizin Halle an (mindestens) zwei weiteren Standorten durchzuführen. In den Gesprächen zeichnete sich früh ab, dass stationäre nephrologische Einrichtungen unter dem hohen Kostendruck kaum noch die Personaldecke haben, aufwändige pharmakokinetische Studien durchzuführen.

Einerseits wurde darauf hingewiesen, dass die Einstellung von Patienten auf Antikoagulation bei Vorhofflimmern nahezu nicht mehr im stationären Setting durchgeführt, sondern an Hausärzte delegiert würde. Die durchschnittliche Liegedauer bei typischen nephrologischen Diagnosen reicht hierfür nicht mehr aus. So bestand eine erhebliche Zurückhaltung gegen eine Studienteilnahme, zahlreiche Zentren lehnten das Projekt als in dieser Form nicht durchführbar ab. Gefordert wurde eine studienseitige Finanzierung der Krankenhausliegetage, die jedoch nicht budgetiert war.

Ungeachtet dieser Schwierigkeiten fanden sich Studienzentren, die an einer Zusammenarbeit interessiert waren. Unter den Einfluss der SARS-CoV-2 Pandemie zogen diese jedoch ihre Zusagen zurück. Zuletzt waren mündliche Vereinbarungen mit dem Carl-Thiem-Klinikum Cottbus sowie dem SHG Klinikum Völklingen getroffen, die jedoch aus administrativen Gründen im Bereich dieser Partner nicht realisiert werden konnten.

6 HINDERNISSE GEGEN PATIENTENREKRUTIERUNG

Ende Januar 2020 trat die erste Infektion mit SARS-CoV-2 in Deutschland auf. In der Folge kam es zur rapiden Ausbreitung der Pandemie. Diese hatte nur wenig später massive Einflüsse auf den Krankenhausbetrieb in ganz Deutschland. Die ersten gesellschaftlichen Kontaktbeschränkungen wurden im März verfügt, am 23. März 2020 begann die pandemiebedingte Sonderallokation von stationären Versorgungskapazitäten in der Universitätsmedizin Halle. In diesem Zusammenhang wurden Stationen und Personal für die Betreuung von COVID19-Erkrankten abgestellt, die Routineversorgung wurde drastisch reduziert. Wie bei vielen anderen klinischen Studienprojekten auch wurde die Arbeit am EdoxCKD-Projekt zunächst eingestellt. Die kardiologisch-nephrologische interdisziplinäre Station wurde aufgelöst und hat ihren Betrieb in der Folge bis März 2023 noch nicht wieder aufgenommen.

Das Versorgungsspektrum im Bereich der Nephrologie hat sich in den Pandemie Jahren deutlich gewandelt. In der Stadt Halle wurde eine Versorgungsaufteilung unter den großen Krankenhäusern etabliert. In diesem Zusammenhang wurden die nephrologischen Bettenkapazitäten auf ca. die Hälfte vermindert, das Versorgungsspektrum musste sich daher auf die zwingend universitär zu versorgenden Patienten beschränken.

Aus Sicht der Kapazitäten sowie der personellen Möglichkeiten war es nicht möglich, das zeitaufwändige Pharmakokinetikprojekt wieder aufzunehmen. Während der Corona-Pandemie bestand auch keine Bereitschaft der angesprochenen externen Studienzentren zur Initiierung und Durchführung des Projektes.

In vielen Bereichen kam es während der Corona-Pandemie zu einer Reduzierung von Studienaktivitäten. Für das EdoxCKD-Projekt war besonders ungünstig, dass die Patientenrekrutierung zum Zeitpunkt des Beginns der Corona-Maßnahmen noch nicht begonnen hatte.

Rekrutierungsprobleme hatten allerdings auch andere, ähnliche Projekte. So kam die Studienfortführung des ebenfalls sehr schlecht rekrutierenden AXADIA-Projekts (s. nächster Abschnitt) in dieser Phase ebenfalls zum Erliegen.

7 ZWISCHENZEITLICH PUBLIZIERTE STUDIEN

Die Durchführung von Studien zur Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz stößt allerorten auf große Hindernisse. Das ist ein wichtiger Grund, warum bisher nur sehr begrenzt prospektive Studien zu diesem Thema vorliegen. Bei Erarbeitung des Studienprotokolls lagen keine solchen Studien vor. Seither sind zwei Studien zu dieser Thematik veröffentlicht worden.

Das VALKYRIE-Projekt [7] untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und Rivaroxaban hinsichtlich der Prävention ischämischer und hämorrhagischer Ereignisse bei Hämodialysepatienten. Hierzu wurden 132 chronische Hämodialysepatienten mit Vorhofflimmern und einer Situation, die beim Nierengesunden eine harte Indikation zur oralen Antikoagulation darstellen würde, wurden in drei Behandlungsarme randomisiert: Behandlung mit VKA (Ziel INR 2-3), Rivaroxaban 10 mg/d oder Rivaroxaban 10 mg/d plus 2.000 µg Menaquinon (Vitamin K2). Als primärer Endpunkt wurde die kardiale und vaskuläre Ereignisrate erfasst. Dieser trat in 63,8 Fällen pro 100 Patientenjahren unter VKA auf und wurde unter Rivaroxaban in 26,2 (ohne Vitamin K2) und 21,4 (mit Vitamin K2) Fällen/100 PY beobachtet. Das relative Risiko unter Rivaroxaban lag damit bei 0,41 (95 % Konfidenzintervall 0,25–0,68, $p = 0,0006$). Die Gesamtsterblichkeit und die Schlaganfallrate als Bestandteil des primären Endpunkts wurden nicht signifikant (aber tendenziell) gesenkt. Als Fazit ergibt sich ein deutlicher Vorteil für das DOAK gegenüber VKA.

Die prospektiv-randomisierte AXADIA-Studie [8] litt unter ähnlichen Schwierigkeiten wie das EdoxCKD-Projekt. Sie konnte die angestrebte Patientenzahl (222) nicht rekrutieren und wurde daher mit 97 Teilnehmern abgeschlossen. Hämodialysepatienten mit Vorhofflimmern wurden entweder mit Phenprocoumon (INR 2,0 bis 3,0) oder Apixaban 2x2,5 mg behandelt. Der primäre kombinierte Sicherheits-Endpunkt umfasste Gesamtsterblichkeit, schwere Blutung und klinisch relevante nicht-schwere Blutung. Die Wirksamkeit hinsichtlich Verhinderung thrombembolischer Ereignisse wurde als sekundärer Endpunkt erfasst.

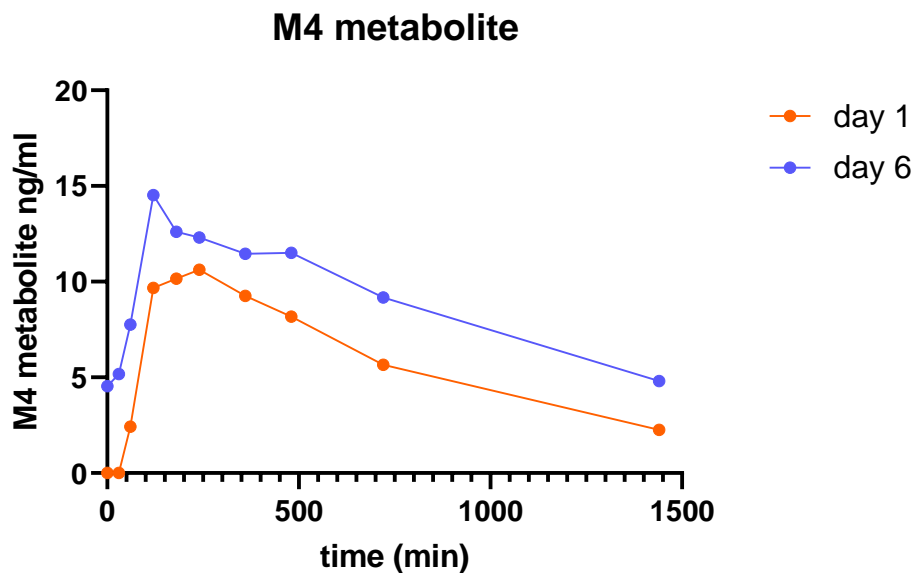
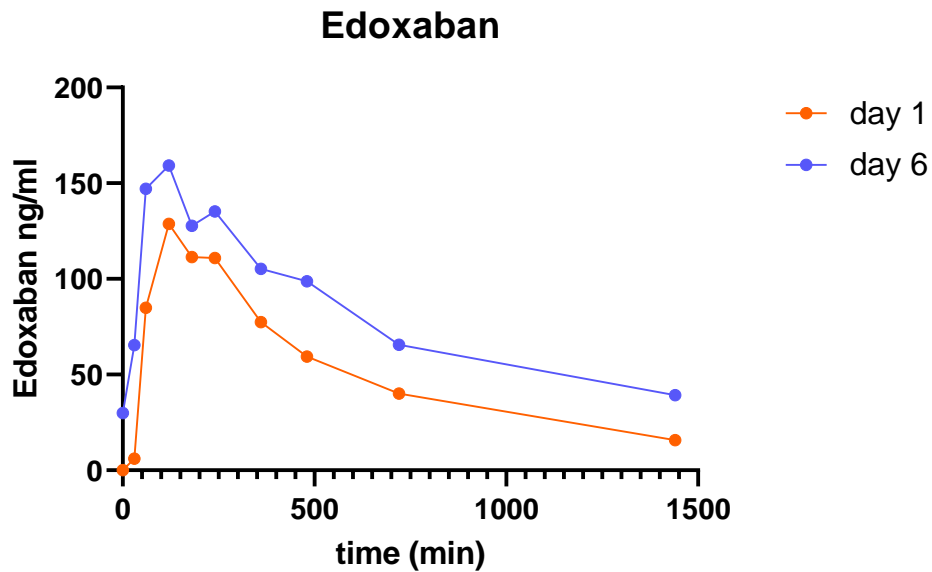
Hinsichtlich der Blutungen und der Gesamtsterblichkeit gab es zwischen beiden Behandlungsgruppen keine Unterschiede. Hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse schnitt Apixaban nominell etwas besser ab, die statistische Analyse konnte jedoch keine bessere Wirksamkeit belegen (HR 0,764, CI 0,343 – 1,70).

Eine rezente Studie [9] untersuchte Plasmakonzentrationen von Edoxaban bei 5 Patienten mit einer Kreatininclearance > 50 ml/min sowie 21 Patienten mit einer Kreatininclearance zwischen 50 und 15 ml/min. Es erfolgte eine Dosisanpassung auf 30mg tgl. in der Gruppe mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Studie bestimmte die Talspiegel an 7 Tagen der Edoxaban-Einnahme. Die Kreatininclearance betrug in der ersten Gruppe 136.9 ± 138.7 ml/min, in der zweiten Gruppe 46.9 ± 10.7 ml/min. Die Talspiegel bei Patienten mit Kreatininclearance < 50 ml/min und Einnahme von 30mg Edoxaban waren höher als bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion und 60mg Tagesdosis. Ab Tag 2 der Einnahme waren die Talspiegel stabil und stiegen nicht weiter an. Sie lagen in der Größenordnung von 21-27 ng/ml.

8 ERGEBNISSE DER PHARMAKOKINETISCHEN MESSUNG

Am 14.12.2021 konnte eine Patientin in das EdoxCKD Projekt rekrutiert werden. Protokollgemäß erfolgten pharmakokinetische Messungen an Tag 1 der Gabe von Edoxaban sowie am 6. Tag der Einnahme des Medikaments.

Die 69jährige Patientin wurde dem Studienarm 2 zugewiesen, das Serumkreatinin betrug 193 $\mu\text{mol/l}$, das Cystatin 2 mg/l , die eGFR 22 ml/min .



9 SAFETY EVENTS

Die in die Studie eingeschlossene Patientin erlitt im Nachgang der Studienteilnahme eine COVID19-Pneumonie. Dieses Ereignis wurde als SAE im Rahmen der Studie behandelt, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation oder den Prozeduren wurde vom Studienleiter nicht gesehen.

10 MITTELVЕРWENDUNG

Das Studienprojekt wurde gemäß Projektvertrag durch die Firma Daiichi Sankyo mit einem Gesamtbetrag von [REDACTED] ausgestattet. Dieser Betrag war zahlbar [REDACTED], die an den Studienfortschritt gebunden waren. Meilensteine zur Auslösung einer Zahlung waren:

- Abschluss des Vertrages und Beginn der Planungsphase [REDACTED]
- Einschluss des ersten Studienpatienten [REDACTED]
- Einschluss von 50% der minimal erforderlichen Patientenzahl [REDACTED]
- Vorlage des Abschlussberichtes nach erfolgreichem Studienabschluss [REDACTED]

In Umsetzung dieses Zahlungsplans wurden folgende Rechnungen durch die Martin-Luther-Universität gestellt und durch Daiichi Sankyo beglichen:

- Rechnung #1 vom 21.05.2019 [REDACTED]
- Rechnung #2 vom 10.03.2021 [REDACTED]

Da die weiteren Meilensteine nicht erreicht wurden, bestehen keine weiteren Ansprüche.

Kostenpositionen seitens der Martin-Luther-Universität umfassen die Kooperationsverträge mit der Universitätsklinik Heidelberg, dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien Halle, Personalaufwand der Universitätsklinik, Sachkosten sowie Fremdkosten durch Gebühren.

Mit Studienende zum 31.03.2023 wird eine Endabrechnung des Studienkontos durchgeführt.

11 ABSCHLIEßENDE MAßNAHMEN ZUM STUDIENENDE

Der Mittelgeber Daiichi-Sankyo und die durchführende Stelle Universitätsmedizin Halle kamen mit Wirkung zum 31.03.2023 überein, das EdoxCKD-Projekt zu beenden. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Patienten sowie der Gewinnung von Studienzentren als Durchführungspartner wurden nicht mehr die Perspektive gesehen, in einem vertretbaren Zeitraum eine wissenschaftlich aussagekräftige Patientenzahl zu akquirieren.

Der Studienabbruch wurde umgehend der Medizinischen Fakultät als formaler Studiensponsor im Sinne des AMG, den Aufsichtsbehörden und der Ethikkommission mitgeteilt. Der Abbruch wird auch im Studienregister EudraCT verzeichnet.

Die Studienmedikation wird durch die Apotheke der Universitätsmedizin Halle (Saale) vernichtet. Eine entsprechende Dokumentation wird den Studiendokumenten beigelegt.

12 REFERENCES

- 1 Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM: Atrial fibrillation in hemodialysis patients: Clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010;77:1098–1106.
- 2 van der Meersch H, Bacquer D de, Vriese AS de: Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2017;184:37–46.
- 3 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, van Putte B, Vardas P: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
- 4 Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- 5 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AFI, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van LF, Greene T, Coresh J: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009;150:604–612.
- 6 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1.
- 7 Vriese AS de, Caluwé R, van der Meersch H, Boeck K de, Bacquer D de: Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1474–1483.
- 8 Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff H-H, Gerß J, Haeusler KG, Hewing B, Hoyer J, Juergensmeyer S, Klingenheben T, Knapp G, Christian Rump L, Schmidt-Guertler H, Wanner C, Kirchhof P, Goerlich D: A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation* 2023;147:296–309.
- 9 Nabeta T, Kida K, Ishida M, Shiono T, Suzuki N, Doi S, Tsukahara M, Ohta Y, Kimura T, Yamaguchi K, Takita A, Matsumoto N, Akashi YJ, Ako J, Inomata T:

Plasma Concentration and Pharmacodynamics of Edoxaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Acute Heart Failure. *Clin Pharmacokinet* 2021;60:1061–1071.